

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

N°

521

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Anna LALY

Née le 5 Juin 1906, à Paris

**CHIMIOPROPHYLAXIE
DE L'INFECTION MÉNINGOCOCCIQUE**

Président: M. TANON, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1940

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR
Anna LALY
Née le 5 Juin 1906, à Paris

CHIMIOPROPHYLAXIE
DE L'INFECTION MÉNINGOCOCCIQUE

Président: M. TANON, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1940

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie
 Physiologie
 Physique médicale.....
 Chimie médicale.....
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale
 Pathologie et thérapeutique générale....
 Pathologie médicale
 Pathologie chirurgicale.....
 Anatomie pathologique.....
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale.....
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive.....
 Médecine légale.....
 Histoire de la médecine et de la chirurgie.
 Pathologie expérimentale et comparée....
 Hydrologie thérapeutique et climatologie.

Clinique médicale.....

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants.....
 Clinique des maladies mentales et des ma-
 ladies de l'encéphale.....
 Clinique des maladies cutanées et syphi-
 litiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses.....

Clinique chirurgicale.....

Clinique ophtalmologique.....
 Clinique urologique

Clinique d'accouchements.....

Clinique gynécologique.....
 Clinique chirurgicale infantile et ortho-
 pédie
 Clinique thérapeutique médicale.....
 Clinique oto-rhino-laryngologique.....
 Clinique thérapeutique chirurgicale.....
 Clinique propédeutique.....
 Clinique de la Tuberculose.....
 Clinique chirurgicale orthopédique de l'a-
 dulte
 Clinique cardiologique
 Clinique de neuro-chirurgie
 Assistance Médico-Sociale.....

Professeurs sans chaire.....

ROUVIERE.
 LÉON BINET.
 STROHL.
 POLONOVSKI
 ROBERT DEBRÉ.
 BRUMPT.
 BAUDOUIN.
 PASTEUR-VALLÉRY-RADOT.
 MONDOR.
 LEROUX.
 CHAMPY.
 TIFFENEAU.
 AUBERTIN.
 TANON.
 BALTHAZARD.
 LEVY-VALENSI.
 HENRI BENARD.
 CHIRAY.
 ABRAMI.
 FIESSINGER.
 LOEPER
 RATHERY.
 LEREBoullet.
 NOBECOURT.

LAIGNEL-LAVASTINE

GOUGEROT.
 GUILLAIN.
 LEMIERRE.
 CUNEO
 GOSSET
 GREGOIRE
 LENCORMANT.
 VELTER.
 CHEVASSU.
 COUVELAIRE.
 JEANNIN.
 LEVY-SOLAL.
 MOCQUOT.

OMBREDANNE.
 HARVIER.
 LEMATPÉ.
 PIERRE DUVAL.
 M. VILLARET.
 TROISIER.

MATHIEU.
 LAUBRY.
 CLOVIS VINCENT.
 N...

HAZARD.
 MULON.
 OLIVIER.
 SANNIÉ.
 VERNE.



II. — AGREGÉS EN EXERCICE

MM.

Pathologie chirurgicale.. AMELINE.
 Pathologie médicale BARIETY.
 Pathologie médicale..... BÉNARD HENRI.
 Pathologie médicale..... BERNARD ETIENNE.
 Hydrologie..... BESANÇON JUSTIN.
 Bactériologie..... BONNET.
 Chimie BOULANGER.
 Pathologie médicale..... BOULIN.
 Pathologie médicale BROUET.
 Histologie BULLIARD.
 Pathologie médicale..... CACHERA.
 Anatomie CORDIER.
 Pathologie médicale COSTE.
 Urologie COUVELAIRE.
 Physique DOGNON.
 Urologie FEY.
 Pathologie chirurgicale.. FUNCK.
 Parasitologie GALLIARD.
 Bactériologie GASTINEL.
 Pathologie chirurgicale.. DE GAUDART D'ALLAINES.
 Physiologie GAYET.
 Pathologie médicale..... DE GENNES.
 Histologie GIROUD.
 Pathologie médicale..... HAGUENAU.
 O-rhino-laryngologie .. HALPHEN.

MM.

Anatomie pathologique.. HUGUENIN.
 Hygiène JOANNON.
 Obstétrique LACOMME.
 Obstétrique LANTUEJOL.
 Pathologie médicale..... LAROCHE Gu.
 Parasitologie LAVIER.
 Pathologie médicale LELONG.
 Pathologie expérimentale LEMAIRE.
 Pathologie chirurgicale.. LEVEUF.
 Pharmacologie MME J. LEVY.
 Pathologie chirurgicale .. MENÉGAUX.
 Pathologie médicale..... MOLLARET.
 Pathologie médicale..... MOREAU.
 Pathologie chirurgicale.. MOULONGUET.
 Pathologie médicale..... MOUQUIN.
 Pathologie chirurgicale.. PETIT UT/II.
 Médecine légale..... PIÉNELÈVRE.
 Obstétrique PORTES.
 Ophtalmologie RENARD.
 Physiologie RICHET.
 Pathologie chirurgicale.. SÈNEQUE.
 Pathologie médicale..... TURPIN.
 Obstétrique VIGNES.
 Pathologie chirurgicale.. WILMOTH.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Pathologie chirurgicale.. ALGLAVE.
 Pharmacologie BUSQUET.
 Physiologie CHAILLEY-BERT.
 Obstétrique GUÉNIOT.
 Pathologie chirurgicale .. HEITZ-BOYER.

MM.

Pathologie chirurgicale.. LARDENNOIS.
 Obstétrique LE LORIER.
 Parasitologie NEVEU-LEMAIRE.
 Pathologie chirurgicale .. SCHWARTZ.
 Obstétrique VAUDESCAL.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médica	BASSET.	} Clinique chirurgicale
AUBERTIN.		BROCQ.	
BRULÉ.		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		VELTER.	
PASTEUR-VALLERY-			
RADOT.			
SEZARY.			
MM.	} Clinique obstétricale.		
ECALLE			
METZGER.			

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Education physique	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Radiologie clinique	LEDOUX-LEBARD.
Stomatologie	RUPPE.
Puériculture	WEIL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE

(In Memoriam)

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'Hygiène et de Médecine Préventive

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu nous faire
l'honneur de présider cette
thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR AGRÉGÉ JOANNON

*Qui nous a inspiré le sujet
de ce travail et nous a guidé
avec bienveillance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR DERON

Médecin de l'Hôpital Bichat

Qui nous marqua son amitié.

A TOUS MES MAITRES DE LA FACULTE
DE PARIS ET DES HOPITAUX

A MONSIEUR LE DOCTEUR MAILLARD

Médecin-Chef de l'Hôpital de Dieppe

*Qui fut toujours bienveillant
pour nous.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR KEMMEL

A MONSIEUR LE DOCTEUR POUPAULT

INTRODUCTION

A l'heure grave où (12 mai 1940) les champs de bataille sont aux portes du pays, où la vie de chaque français, de chaque peuple allié ou sympathisant prend une valeur plus grande encore que par le passé, cette thèse cependant bien modeste pourra sembler d'actualité.

En cette période, où la ségrégation des races est impossible, les conditions d'hygiène obligatoirement défectueuses, les privations forcées, les risques de contamination vont croître par le brassage des populations.

Associée aux moyens habituels de prophylaxie anti-méningococcique, d'ailleurs très déficients jusqu'alors — recherche des porteurs de germes et leur isolement trop long — la chimioprophylaxie pourra, nous l'espérons, être efficace.

LA CHIMIOTHERAPIE ANTIBACTERIENNE SON EVOLUTION

On savait depuis longtemps que certaines maladies étaient influencées par des agents chimiques : la syphilis par l'arsenic, le paludisme par la quinine, etc... mais l'action de ces agents chimiques resta une notion tout fait empirique jusqu'aux travaux d'Erlich qui constituent la base de la chimiothérapie expérimentale, scientifique.

Les recherches d'Erlich (1905) eurent pour objet la lutte contre les maladies à protozoaires : parti d'une notion d'antiseptie, il découvrit qu'un certain nombre de substances colorantes pouvaient attaquer des organismes pathogènes et étudia en particulier le rouge trypan qu'il démontre capable de détruire les trypanosomes, agents de la maladie du sommeil.

Erlich, vers 1912, eut l'idée de synthétiser toute une série de dérivés organiques de l'arsenic en fixant sur le noyau benzénique des radicaux amine, phénol, etc :

Il donna la préférence aux dérivés trivalents de l'arsenic, les arsénoïques et c'est ainsi qu'il prépara l'arsénobenzol.

A la suite de ces travaux dont l'importance n'échappa à personne, de nombreux expérimentateurs appliquèrent les mêmes principes de chimiothérapie à l'élaboration de corps synthétiques nouveaux : dérivés de l'antimoine, de l'or, du bismuth, du mercure, de la quinine et même des matières colorantes.

Les colorants acridiniques par leur action à la fois anti-parasitaire et anti-microbienne eurent un certain nombre de succès. Lereboullet publie, en 1933, un cas de septicémie méningococcique grave avec méningite secondaire guéri avec rapidité par un traitement dans lequel les injections intra-veineuses de trypaflavine et la sérothérapie intra-rachidienne ont joué leur rôle.

Esbach, de Bourges, publie en 1936, 3 cas de méningite cérébro-spinale à méningocoques traités avec succès par le colorant.

René Puig, de Perpignan, en 1937, présente le cas d'un enfant de 8 ans traité par le jaune d'acridine intra-rachidien, avec un succès remarquablement rapide. Depuis, plusieurs échecs ont été enregistrés. Nous retiendrons néanmoins le rôle utile de la trypaflavine et de la gonacrine comme antiseptiques locaux.

En février 1935, un médecin allemand, Gérard Domagk, fit connaître l'action du chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine ou Prontosil, produit coloré, préparé 3 ans auparavant par deux chimistes allemands, Mietzch et Klarer. Il annonça que cette substance chimique colorée était capable de guérir la

streptococcie expérimentale de la souris, souligna son activité *in vivo*, alors qu'elle était inactive *in-vitro* et la possibilité de l'utiliser en thérapeutique, son coefficient chimiothérapique étant très supérieur à l'unité.

Les communications de Domagk eurent un grand retentissement dans le monde scientifique, non seulement parce qu'elles laissaient entrevoir la possibilité de guérir les streptococcies contre lesquelles tous les traitements utilisés jusqu'alors avaient été assez décevants, mais encore parce qu'elles permettaient de fonder de grands espoirs sur la chimiothérapie antibactérienne.

Les recherches furent reprises en France à l'Institut Pasteur dans les laboratoires de MM. Fourneau et Salimbéni et leurs collaborateurs M. et Mme J. Tréfouël, MM. F. Nitti et D. Bovet, qui, après avoir préparé de nombreuses substances plus ou moins voisines de la sulfamido-chrysoïdine, ont conclu : « ce n'est pas la fonction azoïque du prontosil qui joue le rôle prépondérant, mais son groupement amino-phényl-sulfamidé ou 1162 F, incolore, de formule $\text{NH}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_2 \text{NH}_2$ qu'ils ont mis en évidence.

Tout récemment, les chimistes anglais Ewins et Philipps ont préparé un produit très intéressant, dérivé immédiat de l'amino-phényl-sulfamide, mais qui en diffère en ce sens que ce n'est pas une amide de l'ammoniaque mais d'une amine organique : l'amino-pyridine : c'est donc *l'amino-phényl-sulfamido-pyridine, ou Dagénan, ou 693*.

Tout comme l'amino-phényl-sulfamide, ce nouveau

corps est un anti-bactérien polyvalent actif contre le streptocoque, le méningocoque, le colibacille ; mais ce qui lui donne sa physionomie particulière, c'est la netteté de sa puissance thérapeutique dans les infections à pneumocoque et à gonocoque (E. Fourneau).

Donc, parmi les médicaments chimiques anti-bactériens, les deux plus actifs sur la méningococcie sont justement ceux qui agissent sur un grand nombre d'infections : l'amino-phényl-sulfamide (septoplax), le Dagenan.

Il est également intéressant de constater que 3 corps très simples et de constitution très voisine ont servi de point de départ pour la chimiothérapie des maladies à trypanosomes et à spirilles, des leishmanioses et des maladies bactériennes.

$\text{NH}^+ \text{C}^6\text{H}^+ \text{AsO}^3 \text{H Na} \dots$ Atoxyl

$\text{NH}^2 \text{C}^6\text{H}^+ \text{SbO}^3 \text{H Na} \dots$ Stibenyl

$\text{NH}^2 \text{C}^6\text{H}^+ \text{SO}^2 \text{NH}^2 \dots$ Amino-phényl-sulfamide

dont trois possèdent une fonction aminée dans la position para, ou par rapport au groupement fonctionnel caractéristique (E. Fourneau).

LE PARA-AMINO-PHENYL-SULFAMIDE (1162 F)

Rapidement adopté en clinique, il s'est montré un agent thérapeutique remarquable, notamment dans les streptococcies, les méningococcies, les pneumococcies (pneumocope de type III). Ce qui caractérise l'amino-phényl-sulfamide, s'est sa grande diffusibilité : On trouve :

1) *dans le sang* :

— une heure après l'absorption = 4 mmgr par 100 cc. environ.

— vers la 2^e heure = 10 mmgr. par 100 cc. environ.

— à partir de la 3^e heure la courbe diminue progressivement et au bout de 24 heures, la totalité du produit est éliminée.

2) *dans le liquide céphalo-rachidien* : la diffusion est comparable (un peu plus lente) et le produit est éliminé au bout de 24 h.

3) *dans les urines*, l'élimination se fait presque complètement par les reins et on le retrouve dans les urines soit sous forme libre, soit sous forme conjuguée, surtout sous forme acétylée.

D'où l'utilité du dosage car il existe un parallélisme étroit entre l'action microbicide du sang et les quantités de sulfamide contenues dans ce dernier.

Ce dosage sera effectué dans les urines lors de tout essai prophylactique.

Mode d'action du 1162 F

D'après R. L. Mayer, le sulfamide serait transformé dans l'organisme en Hydroxylamino-phényl-sulfamide, ce qui n'a pas été vérifié. Ce corps non seulement empêcherait le développement des corps microbiens mais neutraliserait aussi leurs endotoxines. Si le fait était exact, la chimiothérapie pourrait être à la fois anti-bactérienne et anti-toxique, ce qui ajouterait encore à l'intérêt de cette méthode de thérapeutique.

Enfin, il faut savoir que la disparition de l'état réfractaire à l'infection coïncide avec l'élimination complète de ce corps, fait qui doit guider également et la thérapeutique et la prophylaxie.

Expérimentation de laboratoire du 1162 F.

Le 23 novembre 1935, M. et Mme Tréfouël, MM. Nitti et Bovet publiaient une 1^{re} note intitulée « L'action du p.-amino-phényl-sulfamide sur les infections streptococciques de la souris et du lapin ». C'était la 1^{re} expérience effectuée sur ce corps. Concluant à son efficacité : son activité était au moins égale à celle du pronosil. Très rapidement, ces résultats furent confirmés

en France et à l'étranger, en particulier en Angleterre par Buttle, Gray et Stephenson, en Amérique par Long et Bliss.

Expérimentation clinique.

MM. René Martin et Delaunay traitèrent pour la 1^{re} fois une méningite à streptocoques par les sulfamidés (1162 F) et obtinrent la guérison.

Puis Schwentker, Gelman et Long, traitèrent 11 cas de méningite cérébro-spinale et 1 cas de septicémie

Sur les 12 cas : 1 seul décès. Depuis, les observations suivies de guérison sont multiples.

LA PROPHYLAXIE DE LA MENINGITE CEREBRO-SPINALE AVANT 1940

La prophylaxie de la méningite consistait jusqu'ici dans l'isolement des porteurs de germes.

Le traitement de ces porteurs de germes se résu-mait à la désinfection du rhino-pharynx et de la cavité buccale par les antiseptiques habituels (Dakin, instillation d'huile goménolée à 2 %, glycérine iodée, gargarismes à l'eau oxygénée, etc...)

L'isolement des porteurs était maintenu jusqu'à ce que deux examens bactériologiques successifs, pratiqués à quelques jours d'intervalle, aient montré l'absence de méningocoques.

Vaccination préventive. — La vaccination préventive a été jusqu'alors fort peu employée.

Le vaccin antiméningococcique de l'Institut Pasteur est une suspension dans l'eau physiologique à 8/1.000 des différents types de méningocoques (A. B. et C.)

Il renferme 6 milliards de germes au centimètre cube. La vaccination préventive comporte 3 injections sous-cutanées.

Chez l'adulte, 1 cc. ; 2 cc. ; 2 à 3 cc. pour la 3^e, suivant la résistance des sujets à immuniser. Les injections vaccinales sont faites avec un intervalle de 8 à 10 jours.

Chez l'enfant au-dessous de 12 ans : 1/2 cc. ; 1 cc. ; 1 cc.

Il en résulte que l'on ne peut espérer conférer l'immunité à des sujets sains qu'après la 3^e injection vaccicante ; la longueur du délai nécessité pour l'obtenir ne permet donc pas de compter sur un arrêt immédiat d'une épidémie en cours.

LES PREMIERS ESSAIS PROPHYLACTIQUES

PAR LE 1162 F.

Maintenant que l'on connaît l'heureuse action du 1162 F sur le méningocoque, ne pourrait-on l'employer à titre préventif ? suggérait Ch. Dopter à la séance des Assises de la Médecine Française, en mars 1939.

Les expériences ont été faites récemment. Nous allons faire part des observations des auteurs, en nous excusant de taire certains faits intéressants qui ne peuvent être révélés à l'époque actuelle. Une certaine imprécision va donc en résulter au cours de cet exposé.

EXPÉRIMENTATION DE MM. MARQUÉZY, BRUMPT ET THOMAS

Sur la prophylaxie de la méningite cérébro-spinale et le traitement des porteurs de germes méningococciques par le para-aminol-phényl-sulfamide (1162 F).

(Séance du 5 avril 1940, à la *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*.)

Dans une première série de recherches, sur 420 prélèvements, ont été isolées 83 souches de méningoco-

ques, donnant les réactions fermentatives des sucres et l'agglomération par les antisérums A. B. C. (méningocoque A = 1 cas, méningocoque B = 65 cas, méningocoque C = 3 cas, méningo non agglutinable = 14 cas).

La sulfamidothérapie a été immédiatement instituée chez les porteurs, 1162 F *per os* à doses journalières variables. L'ensemencement quotidien du *ca-vum* a permis d'en suivre les résultats :

a) En donnant seulement 1 gramme par jour (2 cas) les ensemencements ont été alternativement positifs et négatifs.

b) Avec 1 gr. 50 par jour (3 cas), nous avons noté un succès rapide, un succès tardif et une résistance.

c) Par contre, avec une dose plus forte de 1162 F, 2 gr. par jour (17 cas), la statistique s'est améliorée très nettement :

RÉSULTATS

Jours de traitement	Positifs : pour 100	Négatifs : pour 108
2	7 = 41	10 = 59
4	5 = 30	12 = 70
6	2 = 11	15 = 89

d) Et avec 3 grammes par jour (40 cas), les résultats ont été très concluants :

RÉSULTATS

Jours de traitement	Positifs : pour 100	Négatifs : pour 108
2	10 = 25	30 = 75
4	3 = 7,5	37 = 92,5
6	1 = 2,5	39 = 97,5

Les tableaux ci-dessus démontrent, à l'évidence,

l'action rapidement stérilisante du 1162 F chez les porteurs de méningocoques.

La dose de 3 grammes, prise pendant 2 jours, donne 75 % ; prise pendant 4 jours, 92,5 de résultats négatifs ; prise pendant 6 jours, elle stérilise 97,5 %, soit la presque totalité des porteurs de germes.

Aucun traitement local n'avait été institué.

La prolongation du traitement sulfamidé *per os* au delà de la dose totale de 18 grammes ne permet pas d'améliorer la statistique. Les résistances persistent, il en est de même si, après avoir donné seulement 2 grammes pendant 6 jours, on augmente la dose jusqu'à un total de 18 grammes et au delà.

La dose utile semble donc se situer entre 15 et 18 grammes. Comme dans tout traitement sulfamidé, les doses initiales doivent être les plus importantes, les doses ultérieures doivent être décroissantes. La posologie que nous avons adoptée actuellement comporte la prise de :

3 grammes de 1162 F pendant 3 jours ; 2 grammes de 1162 F pendant 2 jours ; 1 gramme de 1162 F pendant 3 jours.

Soit 16 grammes en huit jours.

C'est à cette posologie que se rallie le Dr Aublant et la fait connaître aux médecins de son département (Seine-et-Oise).

Le médicament est pris *per os*, par doses fractionnées. L'idéal est de prendre 6 comprimés de 0 gr. 50 en 6 fois avec un peu d'eau bicarbonatée. Plus on fractionne les doses, mieux le médicament est supporté.

Les incidents ont été exceptionnels. Aucun cas de cyanose nette. Quelques cas très rares d'érythème. L'asthénie est fréquente. Cependant, la majorité des porteurs de germes traités ont pu suivre leur traitement en continuant leur travail.

En résumé, l'action du 1162 F sur les méningocoques du cavum nous a paru très efficace et très rapide, mais en pratique, le problème n'est pas aussi simple.

L'observation des mêmes sujets, régulièrement suivis, a permis, en effet, de constater de nombreuses rechutes, ainsi sur les 39 cas négatifs de l'expérience ci-dessus, dix jours après la fin du traitement, les prélèvements montrent 10 positifs, soit 25 % de rechutes.

Les essais ultérieurs sur de nombreux sujets nous ont permis de confirmer la fréquence de ces rechutes.

A la suite de ces résultats, un nouveau traitement sulfamidé, général et local est mis en œuvre : du 21 au 28 février, prise de 1162 F *per os*, 3 gr. par jour, 3 jours, 2 gr. par jour 2 jours et 1 gr. par jour, 3 jours, soit 16 gr. au total en 8 jours.

Au traitement général *per os* est associé un traitement sulfamidé local, gargarismes avec une solution de 1162 F à 1 % et instillations nasales d'une suspension de 1162 F.

La recherche des porteurs de germes, le 5 mars, 6 jours après la fin de ce traitement mixte, montre sur 178 prélèvements, 53 positifs, soit 29 %.

Du 8 au 16 mars, ces porteurs de germes sont isolés ; ils sont soumis au traitement sulfamidé *per os*,

associé à un traitement local. La moitié est soumise aux pulvérisations nasales et rétropharyngées de 1162 F, en poudre matin et soir ; l'autre moitié aux instillations nasales de gonacrine à 1/250 et gargarismes de sulfate neutre d'oxyquinoléine à 2 %, 2 fois par jour.

Les prélèvements faits les derniers jours de ce traitement mixte, rigoureusement suivi, n'ont montré, sur la première moitié, que 3 cas positifs ; sur la deuxième moitié, ils ont tous été négatifs.

La réapparition des germes peut être causée par une réinfection d'homme à homme, mais nous croyons qu'il faut surtout incriminer la réapparition de méningocoques non atteints dans les gîtes juxtapharyngés sur lesquels insistait Netter.

Le méningocoque siège de préférence au niveau des espaces sus et sous-choanaux. Or, chez quelques sujets, certains dispositifs anatomiques favorisent la montée du méningocoque vers les espaces arachnoïdiens. Et une fois fixé, le germe est très difficile à expulser. Il existe en effet des formes chroniques de méningites, des formes à rechutes parce que dans ces espaces arachnoïdo-pie-mériens se forment de véritables gîtes à méningocoques. C'est un peu comme ce que l'on voit dans les gonococcies, où le gonocoque a ainsi des repaires.

Cette réapparition des germes, après simple traitement local, il est vrai, a été déjà notée. P. Carnot, Cayrel (*Société Médicale des Hôpitaux*, 18 mai 1917) obtenaient des résultats à l'aide de sérum anti-mé-

ningococcique desséché et pulvérisé dans les fosses nasales : chez 23 sur 30 porteurs, le germe avait disparu du 3^e au 5^e jour. Chez 6 autres, il existait encore à cette période, mais pour disparaître à l'examen suivant ; chez le dernier, un résultat négatif le 6^e jour était positif 5 jours après.

La conclusion du travail de MM. Marquézy, Brumpt et Thomas est donc la suivante : L'association du traitement local associé au traitement sulfamidé *per os* a semblé efficace, de même que l'action de la gonacrine en instillations nasales, préconisée par Reilly et Coste. Mais le fait capital est le suivant : depuis le début de l'épidémie actuelle, « aucun cas de méningite cérébro-spinale n'a été observé chez les hommes ayant subi le traitement sulfamidé préventif ». Alors que 3 cas de méningite cérébro-spinale ont éclaté avant l'institution de la prophylaxie par le 1162 F, depuis lors, pas un seul n'est apparu sur 2.000 hommes et cela malgré l'importance du nombre des porteurs de germes.

Un cas apparaît le 6 février, la sulfamido-prophylaxie est immédiatement instituée, pas d'autres cas. Un deuxième cas survient le 12 février dans un autre groupement, le même traitement préventif est mis en œuvre, pas d'autres cas.

Aucun cas n'est donc apparu dans l'entourage immédiat des malades, aucun cas n'est survenu chez les sujets sulfamidés alors que la maladie persistait à l'état endémique.

Tout paraît donc se passer comme si les méningo-

coques, chez les sujets ayant pris du 1162 F *per os*, avaient perdu leur virulence et se comportaient comme s'ils n'étaient plus pathogènes. Dans l'incertitude de ne pouvoir affirmer l'inocuité absolue des méningocoques chez les porteurs antérieurement sulfamidés, il peut être prudent de recommander le traitement local chaque fois qu'un de ces porteurs récent sera en contact avec un milieu réceptif.

Du point de vue pratique, l'apparition d'un cas de méningite cérébro-spinale dans une collectivité doit entraîner, avant tout, l'institution immédiate d'un traitement prophylactique par les sulfamidés aux doses indiquées ci-dessus pendant une période de 8 jours chez tous les sujets ayant été en contact avec le malade.

Fait capital, ce traitement doit être fait en même temps chez tous les suspects.

Sans doute, ce traitement peut être précédé de la recherche du méningocoque dans le cavum, mais à notre sens (MM. Marquézy, Brumpt et Thomas), elle servira simplement à déterminer l'index épidémique.

Quant à la recherche ultérieure des porteurs de germes chez les sujets sulfamidés, elle ne paraît plus avoir qu'un intérêt théorique. En effet, la constatation de méningocoques dans le cavum quelques jours après un traitement sulfamidé ne doit plus, semble-t-il, entraîner *ipso facto*, l'isolement rigoureux prescrit jusqu'ici et si difficile à réaliser actuellement.

En maintes circonstances, de tels porteurs ont été libérés sans dommages.

MM. Marquézy, Brumpt et Thomas soulignent encore l'absence de toute rhino-pharyngite clinique chez ces porteurs. Ce sont des individus sains, de simples porteurs de germes.

OBSERVATION II par MM. LESNÉ et D. ROUGET. « La prophylaxie des méningites à méningocoques chez l'enfant ». *Société Médicale des Hôpitaux*, 12 avril 1940.

Sur les membres de 7 familles dont un enfant était soigné pour méningite, il a été pratiqué desensemencements rhino-pharyngés qui ont révélé un certain nombre de porteurs de germes.

Ces porteurs de germes ont été soumis au traitement suivant :

Enfants : dose quotidienne fractionnée de 0 gr. 05 par kilogramme pendant une semaine.

Adultes : dose fractionnée quotidienne de 2 grammes pendant une semaine.

Deux ensemencements faits ensuite à une semaine d'intervalle sont restés négatifs.

Les recherches de différents auteurs permettent d'affirmer la fréquence, sinon la constance des porteurs de germes parmi les membres de la famille cohabitant avec un sujet atteint de méningite et dictent la conclusion prophylactique suivante, même en l'absence d'ensemencement rhino-pharyngé : tous cer

sujets absorberont par voie buccale une dose quotidienne de sulfamide de 0 gr. 05 par kilogramme pour les enfants.

Ces données doivent être retenues pour modifier les règlements des crèches, pouponnières, écoles et collectivités d'enfants au point de vue de la prophylaxie de la méningite cérébro-spinale.

En présence d'un cas, il ne paraît pas utile de licencier ces établissements, ce qui est un moyen de propager la maladie. Certes, on ne doit pas admettre de nouveau sujet, mais tous les enfants et tous les membres du personnel qui ont été au contact du malade, même en l'absence du dépistage des porteurs de germes (ce qui est en général impossible à réaliser) feront, pendant une semaine, une cure prophylactique de sulfamidés par voie buccale.

OBSERVATION III par MM. Jean CELICE, LABOUGLE et ISIDOR. — Sulfamidoprophylaxie de la méningite cérébro-spinale. (*Société Médicale des Hôpitaux*, 12 avril 1940.

Nous avons eu à intervenir pour 14 collectivités différentes, 1.572 sujets ont été soumis à la sulfamidoprophylaxie, 602 prélèvements de mucus ont été faits, 40 porteurs de germes ont été révélés.

Conclusion : Nous n'avons jamais constaté 2 cas successifs de méningite cérébro-spinale dans la même collectivité après sulfamido-prophylaxie. Il semble

donc que ce traitement diminue l'extension d'une épidémie. Elle offre l'avantage de réduire le temps d'isolement des collectivités et de mettre à l'abri, au moins temporairement, l'immense majorité des sujets qui y sont soumis.

La désinfection du rhino-pharynx, réalisée par le 1162 F, peut être obtenue par la sulfapyridine (693) aussi rapidement, comme nous l'avons vu chez les méningitiques que nous avons traités par le 693.

Compte rendu de la Commission de la méningococcie au Ministère des Colonies.

Le 29 février 1940, la Commission de la méningococcie, récemment créée, a tenu séance.

Le Dr Blanchard expose que, d'après les renseignements qu'il a reçus d'Indochine, d'A. O. F. et d'A. E. F., la vaccination anti-méningococcique a donné des résultats.

Le professeur Valléry-Radot écrit dans son rapport: Pour un total de 83.000 vaccinés, on a constaté 7 cas de méningite.

En A. E. F., plus de 50.000 vaccinations ont été pratiquées. Aucun cas de méningite n'a été constaté chez les vaccinés.

En A. O. F., cependant, les résultats ont été variables et souvent contradictoires. Le vaccin était préparé par l'Institut Pasteur de Dakar avec des souches locales.

M. Reilly expose ensuite les résultats obtenus par l'emploi des sulfamidés dans la vaste expérience de

MM. Marquézy, Brumpt et Thomas. Le Dr Blanchard (des troupes coloniales) fait alors remarquer que d'autres expériences, faites dans le Midi de la France, montrent que la sulfamidation systématique, si elle ne stérilise pas tous les porteurs, amène du moins immédiatement une disparition de l'épidémie.

Une étude semblable a été entreprise par MM. le Dr Blanc et pharmacien commandant Bonnet, qui fournirent ultérieurement un rapport détaillé sur les résultats de leurs observations et de leurs recherches.

Enfin, le Dr Lemierre pense comme M. Peltier que l'on peut employer concurremment sulfamidation et vaccination.

Nous dirons encore que 14 bateaux, transportant des milliers d'hommes venant d'Indochine, ont été sulfamidés. A l'arrivée, aucun cas ne s'était produit, tandis que quelques bateaux, non soumis à la sulfamido-prophylaxie, avaient antérieurement présenté, à l'arrivée, des cas de méningite.

Un compte rendu, concernant la *Prophylaxie de la méningite cérébro-spinale par les sulfamidés chez les troupes noires en A. O. F.*, nous apprend que :

La sulfamidation préventive est utilisée dans 3 circonstances différentes :

1° *Chez les contacts de méningitiques.*

S'il n'existe pas de laboratoire à proximité, tous les contacts sont sulfamidés. Dans le cas contraire, la sulfamidation n'est applicable qu'aux porteurs de germes.

L'isolement est supprimé 24 heures après l'administration de la dernière dose avec des résultats satisfaisants.

2° à l'arrivée des recrues dans les camps.

La sulfamidation a été prescrite.

3° chez tous les hommes avant leur embarquement pour l'extérieur.

La cure est faite dans les ports, au cours des 3 ou 4 journées qui précèdent l'embarquement.

Résultats : très satisfaisants : il n'a été signalé qu'un seul cas de méningite sur 23.000 hommes.

D'autres essais effectués dans nos colonies sur des porteurs de germes avec des doses de 12 gr. de 1162 F en 4 jours ont donné des résultats. La sulfamidation est généralement très bien supportée, à condition de prendre les précautions recommandées contre la fatigue et le froid. On a observé des signes d'asthénie passagère à la dose de 12 gr. et quelques malaises gastriques faute d'absorption d'une quantité suffisante de liquide.

Donc la sulfamidation permet de limiter à quelques cas les manifestations de la maladie, enfin, avantage important, au point de vue militaire, l'isolement des contacts se trouve grâce à elle, réduit à 4 ou 5 jours.

DÉPISTAGE DES FORMES FRUSTES

La prophylaxie sulfamidée sera donc appliquée immédiatement à tous les sujets ayant été en contact

avec un malade, à tous les suspects. Elle dépendra d'un diagnostic clinique précoce puisque le dépistage rapide des premiers cas est le meilleur moyen d'arrêter l'extension de la maladie. Ce dépistage s'attachera aussi à la recherche des formes frustes observées fréquemment surtout dans le jeune âge, des formes arthralgiques, des pleurésies, des péricardites, des broncho-pneumonies, des septicémies méningococciques où le germe se trouve dans la circulation sanguine avant l'éclosion ou sans éclosion des phénomènes méningés.

Le diagnostic bactériologique du porteur de germes présumé : morphologie, caractères de culture, identification du méningocoque par l'épreuve des sucres et l'agglutination, sera fait le plus souvent possible. Dès l'apparition d'un cas parmi les sujets en contact, le mucus rhino-pharyngé du suspect sera prélevé à l'aide d'un tampon stérile monté sur tige coudée et déposé sur milieu gélose-ascite, coulée en boîtes de Pétri.

Il servira à établir la sulfamido-prophylaxie sur des bases solides, à déterminer l'index épidémique et à supprimer l'isolement et le traitement prolongés pour les sujets non porteurs de germes qui auront cependant été traités préventivement pendant quelques jours le temps de l'identification du méningocoque.

QUELQUES OBSERVATIONS PERSONNELLES

A l'Hôpital de province où nous sommes interne, nous avons utilisé également le 1162 F dans la thérapeutique et la prophylaxie de la méningite cérébro-spinale.

Les cas s'étendent de mars à avril sur 4 familles. Un seul membre de chacune d'elles est atteint et hospitalisé. Dans ces 4 cas de méningite sévère, nous eûmes 3 guérisons et un décès. Le décès concernait un enfant de 9 mois atteint gravement, avec catalepsie oculaire, et dans un état de cachexie avancée, qui était soigné depuis 1 mois pour broncho-pneumonie. Le 4^e cas concernait une jeune fille de 18 ans. La famille se composait de 13 enfants, du père et de la mère. Les 12 enfants restant à la maison se plaignaient de céphalée mais ne firent aucune poussée thermique.

Pour tous les membres de ces 4 familles fut institué le traitement par voie buccale à l'aide du 1162 F (septoplax) et instillations nasales de gonacrine à 1/250.

Aucun cas nouveau ne se produisit dans ces familles. Nous devons dire que, n'ayant pu nous procurer d'ascite, lesensemencements rhino-pharyngés

n'ont pas été pratiqués. Et nous concluerons, avec MM. Marquezy et Lesné, qu'en l'absence d'un laboratoire bien outillé et d'un personnel compétent, l'apparition d'un cas de méningite cérébro-spinale doit entraîner, avant tout, l'institution immédiate d'un traitement prophylactique par le sulfamide chez tous les sujets ayant été en contact avec le malade, même en l'absence d'ensemencement rhino-pharyngé, et cela aux doses suivantes :

Adultes : 1162 F — 3 gr. par jour pendant 3 jours.

2 — — — 2 jours.

1 — — — 3 jours.

Enfants : 1^{er} et 2^e jour, dose de 1162 F correspondant à 0 gr. 05 par kg. de poids ; 3^e et 4^e jour, 1/2 dose des 2 premiers jours ; 5, 6, 7 et 8 jour, 1/4 de la dose des 2 premiers jours.

PROPHYLAXIE DE LA MENINGITE
CEREBRO-SPINALE PAR
L'AMINO-PHENYL-SULFAMIDO-PYRIDINE
OU DAGENAN

Dans certains cas, le 693 a été employé pendant 3 jours consécutifs de la façon suivante :

3 gr. le 1^{er} jour

2 gr. le 2^e jour

1 gr. le 3^e jour

Il a donné des résultats aux colonies où il a été utilisé en même temps que la bactéramide et l'Uclaf (Septoplix 1162 F). En France, il fut également expérimenté de décembre 1939 à janvier 1940 par MM. Marquezy et Brumpt.

Observation de MM. Marquézy et Brumpt.

Sur 33 sujets ayant été en contact avec un malade, nous avons trouvé 11 porteurs de méningocoques B très fortement positifs à 8 jours d'intervalle.

Après le second prélèvement, ils ont reçu en 6 jours, 12 gr. de Dagénan et de Lysapyrine (Dagénan aluminé).

Le 7^e jour, 9 étaient négatifs et 2 positifs.

Ces derniers reçurent encore 6 grammes en 3 jours, l'ensemencement fut encore positif.

Conclusions : En donnant 2 grammes par jour, 82/100 de porteurs sont stérilisés après 6 jours et même en prolongeant le traitement jusqu'à un total de 18 gr., ce chiffre ne se modifie pas, comme s'il existait une résistance du germe.

Le dagénan ayant été beaucoup moins employé que le 1162 F pour la prophylaxie de l'infection méningococcique, nous attendrons pour pouvoir mieux en juger. Son intolérance plus grande par voie buccale, son élimination plus irrégulière par les urines, son PH élevé (qui peut le rendre irritant en injections intra musculaires) et jusqu'à son prix beaucoup plus élevé que celui du 1162 F, le rendent moins accessible que ce dernier à la prophylaxie de cette infection.

MODALITES DE LA PROPHYLAXIE

VOIE D'ADMINISTRATION DU 1162 F. INCIDENTS POSSIBLES. LEUR PRÉVENTION

Pour obtenir une action certaine aussi bien dans la thérapeutique que dans la prophylaxie de la méningite cérébro-spinale, il faut réaliser dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien une concentration suffisante du médicament et maintenir d'une manière continue cette concentration. Le grand obstacle au maintien de la concentration optima, c'est l'extrême rapidité d'élimination du médicament par les urines, surtout chez les jeunes sujets.

Quelques heures après la dernière prise de 1162 F, le sulfamide n'existe plus dans le sang qu'à très faible dose, 24 heures après on n'en trouve plus que des traces infimes dans les urines.

Il en est des sulfamidés dans la méningite, comme du salicylate de soude dans les formes évolutives du rhumatisme articulaire aigu.

La meilleure voie d'introduction sera donc celle qui permettra le mieux le fractionnement de la dose à intervalles courts et réguliers. La voie buccale répond parfaitement à cette indication.

Les voies rectales, sous-cutanées ou intra-musculaires peuvent rendre des services à titre complémentaire dans des cas très limités (malade vomissant, ne pouvant déglutir).

Il est recommandable également de donner d'emblée la dose utile minima (3 gr. par jour) si l'on ne veut pas exposer ultérieurement le porteur de germes à une sulfamido-résistance.

Le contrôle des urines serait nécessaire pour surveiller l'élimination et cela pour deux raisons, la première, afin de s'assurer que l'organisme est toujours bien sous l'action du médicament, la seconde, pour être certain que cette élimination se fait bien. Car il existe des cas de blocage de la sulfamide, ce blocage se ferait dans le foie.

Ce dosage du 1162 F dans les urines est extrêmement facile. Il est basé sur les réactions de diazotation sur la fonction amine titrée avec du diméthyl-Alpha-Naphtylamine (Marshal).

Il se produit une coloration rouge. On compare la teinte obtenue au bout de 5 minutes avec une solution étalon de sulfamide.

Les incidents. — Sont généralement sans gravité. Il n'a jamais été signalé d'incident grave depuis que plusieurs centaines de méningites ont été traitées en France par le 1162 F. M. René Martin dit : Malgré les

doses massives que nous avons employées, nous n'avons jamais eu d'incidents sérieux à déplorer. Ce médicament indiscutablement n'est pas toxique pour les reins. Souvent chez des malades entrant dans le coma, nous avons vu le médicament faire disparaître en quelques jours l'albumine des urines et baisser l'urée sanguine de 1 gr. 50 à un chiffre normal.

Nous n'avons jamais noté d'accidents anémiques graves. Certes on constate presque toujours, dès le 3^e ou 4^e jour, une anémie légère mais provisoire.

Le seul accident, et qui est évitable, est l'agranulocytose, extrêmement rare aujourd'hui. On le prévient chez des sujets très anémiés en ordonnant des extraits de foie ou de l'acide nucléinique.

Au cours du traitement, il est nécessaire de faire boire régulièrement le malade, de prescrire le bicarbonate de soude pour lutter contre l'acidose sanguine, de supprimer les médicaments ou aliments soufrés, sulfate de soude, œufs par exemple.

Le sulfamide oxydé prend une coloration bleue, suroxydé une coloration brun rougeâtre ; la coloration bleue sous-unguéale que peuvent présenter certains malades sulfamidés est due à cette transformation du produit, on l'appelle à tort une cyanose. Elle ne doit pas faire arrêter le traitement.

Les manifestations cutanées sont assez fréquentes mais bénignes. Les poussées fébriles, la céphalée, l'asthénie, les gastralgies sont également sans gravité.

Néanmoins comme nous connaissons les accidents de l'arsénobenzol dûs à la présence du noyau aroma-

lique benzénique, noyau qui existe dans le 1162 F, la surveillance attentive des sujets traités sera nécessaire et tout particulièrement de ceux dont les lésions rénales ou hépatiques préexistantes, les antécédents d'asthénie, d'urticaire, d'anémie commandent la prudence dans l'administration du médicament qui comme tous les agents chimiothérapiques est tout de même un peu organotrope.

CONCLUSIONS

Actuellement, le para-amino-phényl-sulfamide paraît être l'arme prophylactique la plus efficace contre le méningocoque et la plus anodine pour le porteur de germes.

Si l'avenir confirme les résultats des expériences déjà faites, l'isolement des porteurs de germes, pourra devenir moins rigoureuse et la méningite cérébro-spinale perdra son caractère redoutable.

Le 1162 F exalte le pouvoir bactéricide du sang mais n'immunise pas. Qu'importe ! puisque des épidémies ont pu être arrêtées, puisque la mortalité a cessé.

Seul, il a agi efficacement déjà.

Cependant, la vaccination préventive a eu des succès récents dans nos colonies, si ces résultats se maintiennent, on pourrait employer concurremment, dans ces mêmes colonies, sulfamidation et vaccination, ce qui éviterait sans doute des épidémies comme celle du Soudan Anglais ou, 21.500 cas de méningites cérébro-spinale ont été observées de 1934 à 1938 avec une mortalité de 68 %.

Et il nous est agréable de constater que le sulfamide protecteur a été préparé dans le laboratoire Fourné de l'Institut Pasteur et que de cette même source, avec la même ardeur, se continue la grande tradition pastorienne.

Vu : le Doyen de la Faculté,
TIFFENEAU.

Vu : le Président de thèse,
TANON.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- HUBER. — La médication sulfamidée dans la prévention de la méningite cérébro-spinale. *Société Médicale des Hôpitaux*, 8 mars 1940.
- BRUMPT, MARQUÉZY et THOMAS. — Prophylaxie de la méningite cérébro-spinale. Traitement des porteurs de germes méningococciques par le para-amino-phényl sulfamide (1162 F). *Société Médicale des Hôpitaux*, 5 avril 1940.
- CELICE, LABOUGLE et ISIDOR. — Sulfamido-prophylaxie de la méningite cérébro-spinale. *Société Médicale des Hôpitaux*, 12 avril 1940.
- LESNÉ et RONGET. — Les sulfamidés dans le traitement et la prophylaxie des méningites à méningocoques chez l'enfant. *Société Médicale des Hôpitaux*, 12 avril 1940.
- CH. DOPTER. — L'étiologie microbienne de l'infection méningococcique. *Revue d'Hygiène*. Extrait, tome 61, n° 8, 1939-1940.
- J. TRÉFOUËL. — De la Chimiothérapie anti-protozoaire à la chimiothérapie anti-bactérienne. *Extrait du Bulletin de l'Institut Pasteur*, 30 avril 1938.

E. FOURNEAU. — L'évolution de la chimiothérapie antibactérienne. *Premiers Congrès des Microbiologistes de Langue Française à Paris*, 27-28 et 29 octobre 1938.

J. et Mme J. TRÉFOUËL, NITTI et BOVET. — Activité du para-amino-phénil-sulfamide sur les infections expérimentales de la souris et du lapin. *Extrait des Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, Séance du 23 novembre 1935.

MM. René MARTIN, BIGNOTI, JAMES et GINARD. — Le traitement de la méningite cérébro-spinale à méningocoques par la para-amino-phényl-sulfamide (1162 F). *Archives de Médecine des Enfants*. — Extrait, tome 42, n° 6, juin 1939.

— *Annales de Médecine et de Pharmacie Coloniale*. — Ministère des Colonies. La méningite cérébro-spinale en A. O. F. (1937).

